

University of Groningen

Dry powder inhalation

Koning, Johannes Petrus de

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2001

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Koning, J. P. D. (2001). *Dry powder inhalation: technical and physiological aspects, prescribing and use*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Droogpoederinhalatie

Technische en Fysiologische Aspecten, Voorschrijven en Gebruik

Bij de behandeling van luchtwegaandoeningen is inhalatie van geneesmiddelen veelal een effectieve therapie. Voor pulmonale toediening van geneesmiddelen zijn drie soorten inhalatoren in gebruik, dosisaërosolen, droogpoederinhalatoren en vernevelaars. Dit proefschrift is vooral gericht op het gebruik van droogpoederinhalatoren. Inhalatietechnologie en inhalatietherapie, met droogpoederinhalatoren (DPI's) is niet het simpel toedienen van poeder aan de patiënt dat uiteindelijk moet resulteren in een klinisch effect. Bij een effectieve inhalatietherapie spelen een aantal variabelen een rol in het traject van poederformulering tot het klinisch effect. De unieke combinatie van werkgroepen in het in dit proefschrift beschreven multidisciplinaire project heeft het mogelijk gemaakt om de verschillende variabelen die een rol spelen bij inhalatie te onderzoeken vanuit verschillende perspectieven. Het proefschrift omvat twee experimentele delen.

In **deel één** van dit proefschrift worden technische en fysiologische aspecten van droogpoederinhalatie behandeld. Doel van dit gedeelte was te onderzoeken welk effect de gegenereerde inhalatieflow heeft op het vrijgeven van inhaleerbare poederdeeltjes uit de droogpoederinhalator.

In *hoofdstuk 2* is het effect van het inhaleren door een inhalatieweerstand op de inspiratoire flowcurve beschreven. Voor DPI's, is het werkingsprincipe gebaseerd op de door de patiënt gegenereerde inspiratoire flowcurve. Deze wordt daarbij gebruikt als energiebron voor het legen van het doseersysteem, de desintegratie van de poederformulering en het transport van inhaleerbare fijne poederdeeltjes naar de luchtwegen. Hierdoor is de inspiratoire flowcurve van groot belang bij het gebruik van DPI's. Het doel van dit hoofdstuk was het definiëren van essentiële parameters voor een goede beschrijving van de inspiratoire flowcurve door een inhalatieweerstand, zoals een DPI. De belangrijkste parameters voor een goede beschrijving van de inspiratoire flowcurve zijn de piek inspiratoire flow (PIF), de versnelling in flow (FIR)

en de inhalatietijd. Geconcludeerd kan worden dat het gebruik van een inhalatieweerstand een grote impact heeft op de parameters voor het beschrijven van de inspiratoire flowcurve. Het gebruik van een inhalatieweerstand in het ontwerp van een droogpoederinhalator maakt het echter ook mogelijk om de inspiratoire flowcurve die de patiënt genereert te regelen en te manipuleren. Het gebruik van een inhalatieweerstand is daarom een potentieel middel om de prestatie van droogpoederinhalatoren te optimaliseren.

In *hoofdstuk 3* en *hoofdstuk 4* is de relatie onderzocht tussen de inspiratoire spierkracht en de inspiratoire flowcurve. Dit is gedaan bij gezonde proefpersonen, astma patiënten, licht tot matige COPD patiënten en bij COLD patiënten met een sterk gereduceerde piek maximale inspiratoire druk ($P\cdot MIP < 6\text{kPa}$). Doel van deze studie was het vast stellen van de relatie tussen een patiënt gebonden parameter en de parameters voor het beschrijven van de inspiratoire flowcurve. Uit *hoofdstuk 3* kan worden geconcludeerd dat de piek maximale inspiratoire druk ($P\cdot MIP$), als waarde voor de inspiratoire spiersterkte, een voorspellende waarde heeft voor de drijvende kracht achter de inhalatie. Lineaire relaties werden gevonden tussen de piek inspiratoire flow door een inhalatieweerstand (PIF_{Rx}) en de wortel van de $P\cdot MIP$. Een toename van de inhalatieweerstand resulteert in een reductie van de inter-individuele variatie in PIF_{Rx} voor een breed bereik van $P\cdot MIP$ -waarden. Daarom heeft het gebruik van een relatief hoge inhalatieweerstand in het ontwerp van een droogpoederinhalator de voorkeur.

Aanvullend hierop kan uit *hoofdstuk 4* worden geconcludeerd dat een sterke reductie van de $P\cdot MIP$ -waarde, voor de COLD patiënt met een $P\cdot MIP$ van minder dan 6 kPa, resulteert in een reductie van de gegenereerde PIF_{Rx} . Toch waren de gegenereerde $P\cdot MIP$ en de PIF_{Rx} -waarden in deze groep patiënten voldoende voor een adequaat gebruik van zowel lage als hoge weerstandsinhalatoren. Hierbij moet worden opgemerkt dat niet alle patiënten in staat zijn de optimale inspiratoire flow te halen voor de hoogste desintegratie en depositie efficiëntie van de farmacon deeltjes. Echter bij het gebruik van een hoge inhalatieweerstand zijn de inhalatiecurven goed reproduceerbaar, zodat de vrijgekomen hoeveelheid farmacon ook reproduceerbaar is.

Een gecombineerde conclusie uit *hoofdstuk 3* en *hoofdstuk 4* is dat de inspiratoire flow resultaten van de gezonde proefpersonen gebruikt kunnen worden voor het voorspellen van PIF_{Rx} -waarden voor patiënten, indien de range van $P\cdot MIP$ -waarde van deze patiënten bekend is.

In *hoofdstuk 5* is het trainingseffect onderzocht van het dagelijks gebruik van een hoge inhalatieweerstand droogpoederinhalator in een gesimuleerde inhalatietherapie. De gesimuleerde inhalatietherapie bestond uit twee maal daags, vijf krachtig en diepe inhalaties door een namaak DPI. Het doel van deze studie was het bepalen van het effect van het

dagelijks gebruik van een hoge weerstandsinhalator op de P-MIP en de PIF_R . De gesimuleerde inhalatietherapie werkte als inspiratoire spiertraining en resulteerde in een significante toename van de P-MIP en als gevolg daarvan in een toename in PIF_R . De resultaten uit deze studie kunnen consequenties hebben voor klinische studies met DPI's. Een verbeterde inhalatie prestatie van de patiënt gedurende het onderzoek, wat alleen veroorzaakt wordt door het gebruik van een DPI, kan resulteren in een toename in depositie van geïnhaleerde deeltjes.

In *hoofdstuk 6* zijn de *in vitro* resultaten weergegeven van de prestaties van vier corticosteroïden inhalatoren. De test condities waren gebaseerd op de eerder gemeten inspiratoire flow parameters. In deze studie is het effect onderzocht van zowel de PIF_{Rx} als de versnelling in flow ($FIR_{20-80\%}$) op de deeltjesgrootteverdeling van de vrijgeven fijne poederdeeltjes uit de inhalator. De prestaties van de DPI's blijken afhankelijk te zijn van zowel de PIF_{Rx} als de $FIR_{20-80\%}$. Grote verschillen in vrijgeven fijne poederdeeltjes werden gevonden tussen de verschillende inhalatoren. Deze verschillen dienen in acht genomen te worden bij het veranderen van het voorschrift voor een inhalator. Verder is het belangrijk voor een optimale afgifte van fijne poederdeeltjes, dat de patiënt krachtig en diep inhaleert door droogpoederinhalator.

In *hoofdstuk 7* is een theoretische uitleg en een experimentele oplossing gegeven voor de problemen bij het aflezen van de pneumotachograaf, als gevolg van het aanbrengen van een externe inhalatieweerstand. Deze problemen kwamen naar voren bij de metingen zoals beschreven in hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4. De gegeven theoretische uitleg, gebaseerd op fysische transportverschijnselen, komt zeer goed overeen met de experimentele testresultaten. De gemeten inspiratoire flow curven zijn gecorrigeerd in flow en in geïnhaleerd volume op basis van de beschreven correcties.

In **deel twee** van dit proefschrift worden aspecten van het voorschrijven en gebruik van droogpoederinhalatoren behandeld. Het doel van dit gedeelte van het proefschrift was het verkrijgen van kennis over het gebruik van droogpoederinhalatoren en het geven van informatie over de interventie mogelijkheden voor veranderingen in het voorschrijven van inhalatiemedicatie.

In *hoofdstuk 8* is onderzocht waaruit de voorkeursset bij het voorschrijven en afleveren van inhalatoren bestaat van longartsen, huisartsen en apothekers. Doel van deze studie was het bepalen welke keuzecriteria en welke actuele (technische) kennis over inhalatoren een rol spelen bij het voorschrijven van een inhalator bij de behandeling van astma en COPD. Uit hoofdstuk 8 kan geconcludeerd worden dat de keuze voor een inhalator voornamelijk is gebaseerd op de voorkeursset, de zogenaamde evoked set, die bestaat uit een beperkt aantal

van de commercieel beschikbare inhalatoren. De belangrijkste criteria bij de keuze voor een inhalator zijn de patiënt gerichte keuzecriteria: bedieningsgemak en het feit dat de nieuw te kiezen soort inhalator gelijk is aan de reeds door de patiënt in gebruik zijnde soort inhalator. De belangrijkste technische keuzecriteria zijn de longdepositie en de benodigde inspiratoire flow door de inhalator. Voor een goede evaluatie van de keuzecriteria bij het voorschrijven van een bepaalde soort inhalator dient de longarts, huisarts en apotheker over een adequate kennis van de prestaties van de inhalatoren te beschikken. Uit de studie bleek echter dat veelal uit gewoonte een bepaalde inhalator wordt voorgeschreven en dat bij een deel van de zorgverleners de actuele kennis over technische aspecten van de voorgeschreven inhalator onvoldoende is.

Hoofdstuk 9 geeft een overzicht van inhalatie-instructies voor patiënten van de belangrijkste DPI's. Het doel van deze studie was het combineren van technische kennis over droogpoederinhalatoren met het geven inhalatie-instructie. De gecombineerde informatie kan dan worden gebruikt bij het geven van inhalatie-instructie aan de patiënt.

In *hoofdstuk 10* is de therapietrouw bij het gebruik van inhalatiecorticosteroïden onderzocht, welke is gebaseerd op aflevergegevens uit de apotheek. Het doel van deze studie was om verschillen in therapietrouw te meten tussen de diverse soorten inhalatoren en leeftijds categorieën van patiënten.

Uit de resultaten, van de patiënten waarbij een therapietrouw was te berekenen over een gedefinieerde periode van een half jaar, bleek dat 47.6% van de patiënten een ondergebruik van hun inhalatiecorticosteroïden heeft. Slechts 44.7% van de patiënten heeft een goede therapietrouw, tussen de grenzen van 85% en 130% van de voorgeschreven dosering. Een kleine groep (7.7%) van de patiënten is overgebruiker. Therapietrouw is leeftijdsafhankelijk en het hoogste percentage therapietrouw werd gevonden in de groep oudere patiënten. Tevens werd vastgesteld dat bij oudere patiënten de medicatie meer chronisch werd toegepast. Therapietrouw is voornamelijk bij onderhoudsmedicatie van inhalatiecorticosteroïden zeer belangrijk.

In *hoofdstuk 11* zijn een aantal conclusies en opmerkingen over het gepresenteerde onderzoek gegeven. Het doel van dit laatste hoofdstuk was het combineren van de onderzoeksgegevens over droogpoederinhalatie vanuit de verschillende perspectieven. De therapeutische efficiëntie van de inhalatietherapie wordt bepaald door het goed afleveren van farnacon deeltjes in het doelgebied, de diepere luchtwegen. Belangrijke determinanten hiervoor zijn de gebruikte inhalator, een goed gebruik van de inhalator door de patiënt en een goede therapietrouw. Grote verschillen in afgifte van fijne poederdeeltjes werden gevonden voor de diverse inhalatoren Deze verschillen dienen in acht genomen te worden bij het voorschrijven van een

inhalator. Uit de resultaten blijkt ook dat de therapietrouw van de patiënten verbeterd kan worden. Dit kan gedaan worden door het geven van goede inhalatie-instructie aan de patiënt en door het goed voorschrijven van de inhalatietherapie. Het voorschrijven dient gebaseerd te zijn op, op zijn minst een aantal, rationele keuzes met betrekking tot technologische aspecten van de inhalator.

Longdepositie uit een DPI kan verbeterd worden als de patiënt wordt geïnstrueerd om krachtig en diep door de inhalator te inhaleren. Deze maximale inhalatie geeft niet alleen een verbetering in afgifte van fijne poederdeeltjes, maar het geeft ook een verbetering in reproduceerbaarheid van de inspiratoire flowcurve, en onder sommige condities kan het een verbetering opleveren van de P-MIP als gevolg van het trainingseffect.

Een verbetering van de technische kennis bij de longartsen, huisartsen en apothekers maakt het mogelijk om goede beslissingen te maken bij het voorschrijven van een inhalator en bij het geven van inhalatie-instructie aan de patiënt.

